

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究代表者 井上 有史 静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

希少難治性てんかん（予備的研究により10万人あたり4人程度と予想される）の多くは乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害に至るため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防が喫緊の課題である。これに取り組むための基礎資料として、希少難治性てんかん症候群（21症候群+）およびその原因疾患（24）につきレジストリを構築して全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることとした。

初年度にレジストリを構築し（名古屋医療センター臨床研究センター・臨床研究中核病院）、各施設の倫理委員会の承認を得て、2014年11月1日よりWEB方式の電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムで疾患登録(全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を目的)を開始し、現在も継続中である。2017年3月末現在の疾患登録数は1626例であった。発症年齢の中央値は2歳、その他の焦点てんかん(43.7%)、West症候群(13.7%)、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん(9.8%)、Dravet症候群(5.4%)の順に多く、てんかんの原因疾患では、皮質形成異常による奇形(12.8%)、腫瘍に帰するてんかん(7.8%)、神経皮膚症候群(5.9%)の順であったが、分類にあてはまらないものや不明がもっとも多かった(53.5%)。登録例のうち11人の死亡があった。患者の病態の現状把握および罹病期間と病態の関係を検討するための横断研究登録を2015年11月末までの13ヶ月間行い、1316例の結果を解析した。登録時年齢は中央値 18 歳、罹病期間は中央値 11 年、1歳未満の発症が多く、主発作の頻度は日単位が27.3%もあり、重度の併存症(最重度の知的障害21%、身体所見37%など)を有する例が多かった。外科治療は26.8%で行われていた。さらに、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を目的とした縦断研究登録も終了し、46例を追跡している。1年後の状態が観察されたのは42人であり、登録時に主発作が日単位であった35人のうち17人(48.6%)で消失し、頻度が増加したのは6人(17.1%)であった。発作経過の全体評価では、27人(28.6%)で改善し、悪化は3人(7.1%)であった。全般改善度は、改善が23人(54.8%)、悪化が2人(4.8%)であった。

厚生労働省の指定難病制度に貢献し、22の疾患の疾患概要、重症度分類、臨床調査個人票を作成した。さらに4疾患を指定難病に追加することを提案し、1疾患(進行性ミオクローヌステんかん)は認められた。診断基準は関連学会の承認を得て「診療指標」として公刊し、また、難病情報センターに掲載する医療従事者向けおよび一般利用者向けの難病解説文書の提供、ならびに当研究班が扱った22の指定難病およびてんかんのあるその他の指定難病を一般向けに平易に解説し、利用手続きや情報リソースも掲載した啓発本「てんかんの指定難病ガイド」を制作し、関連機関等に配布した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：

須貝研司 精神・神経医療研究センター小児神経科主任医長

小国弘量 東京女子医大小児科教授

廣瀬伸一 福岡大学医学部小児科教授

柿田明美 新潟大学脳研究所神経病理学教授

白石秀明 北海道大学病院小児科講師

中里信和 東北大院医てんかん学分野教授

山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科教授

白水洋史 西新潟中央病院脳神経外科医長

高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター副院長

永井利三郎 プール学院大学教育学部教授

小林勝弘 岡山大学病院小児神経科教授

本田涼子 長崎医療センター小児科医師

池田昭夫 京都大学大学院てんかん学教授

奥村彰久 愛知医大小児科教授

浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科部長

加藤光広 昭和大学医学部小児科講師

菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科准教授

川合謙介 自治医科大学脳神経外科教授

松尾 健 NTT 東日本関東病院脳神経外科医長

林 雅晴 東京都医学総合研究所神経病理学分野長

松石豊次郎 聖マリア病院小児総合研究センター

今井克美 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

青天目 信 大阪大学大学院小児科助教

岡本伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科部長

齋藤明子 名古屋医療センター臨床研究セン

ター臨床疫学研究室室長

嘉田晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計学研究室室長

研究協力者（主任研究者分）氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：

池田浩子 静岡てんかん神経医療センター小児科医長

池田 仁 静岡てんかん神経医療センター神経内科医長

臼井直敬 静岡てんかん神経医療センター脳神経外科医長

#### A．研究目的

希少難治性てんかんの多くは乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し発達を重度に障害するため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発および予防が喫緊の課題である。

前研究班「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究」（平成21～23年度）で東アジアの14施設で難治小児例を集め、臨床特徴を調査した(Oguni et al, Brain Development 2013; 35: 786-92)。多くの症例で、発達が重度に障害されていた。さらに317人を追跡したところ、3年後の発作消失率は外科治療群で52.4%、薬物治療群で15.7%であり、発達予後も外科治療群で有意に良好であった(Otsuki et al, Brain & Development, 2016)。

このように適切な診断と治療選択が極めて重要であるため、希少難治てんかんの疾患概念と診断基準及び診療マニュアルを作成し(希少難治てんかん診療マニュアル、診断と治療社、東京、2013)、予備調査を行なった結果、10万人あたり4人程度の患者数と推定され、国内で数千人規模と予想された。

これらの研究を受け、本研究では、希少難治

性てんかん症候群およびその原因疾患につきレジストリを構築し、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを目的とした。

初年度にレジストリを構築し、各施設の倫理委員会の承認を得て、登録を開始し、2年度は可能なかぎり登録数を増やすことに注力し、また横断研究のデータを解析した。3年度はさらに登録を継続し、縦断研究の入力を行い、前方視的研究の中間データを得た。

平成27年1月より開始された指定難病制度に適切に対応するため、指定難病に指定された22の疾患の疾患概要、重症度分類、臨床調査個人票を作成・改訂し、さらに難病情報センターに掲載する医療従事者向けおよび一般利用者向けの難病解説文書を作成・修正し、さらに新たに指定難病として検討すべき疾患について診断基準・重症度等を考慮するとともに、指定難病を医療従事者および一般向けに啓発・解説するガイド本を作成することを計画した。

## B. 研究方法

### 1) 研究対象

希少性、難治性、併存症、日常・社会生活への影響を考慮し、下記の疾患を研究対象とした（資料1）（括弧内は主分担研究者）：早期ミオクロニー脳症（須貝）、大田原症候群（小林）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（須貝）、West症候群（小国）、Dravet症候群（今井）、非進行性疾患のミオクロニー脳症（井上）、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（小国）、ミオクロニー欠神てんかん（井上）、Lennox-Gastaut症候群（永井）、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症（井上）、Landau-Kleffner症候群（浜野）、進行性ミオクローヌステんかん（池田）、海馬硬化症を伴う内側側頭

葉てんかん（小黑）、Rasmussen症候群（高橋）、笑い発作をもつ視床下部過誤腫（白水）、片側痙攣片麻痺てんかん症候群（浜野）、Aicardi症候群（加藤）、Angelman症候群（今井）、Rettsyndrome症候群（松石）、PCDH19関連症候群（廣瀬）、環状20番染色体症候群（井上）。さらに、症候群として認知されていない難治のてんかんを含めるために、その他の焦点てんかん、その他の全般てんかん、その他の未決定てんかんの項目を設けた。

なお、多くの症候群は種々の病因を含み、また希少で重篤であるにもかかわらず症候群として認知されていないてんかんもあるため、原因別にも登録することを考慮することとした。ただ、原因疾患のすべてを網羅することは不可能であり、また項目が増えれば増えるほど登録時の負担が増えるため、大項目を主とし、細項目は必要最小限とした。その結果、原因疾患の大項目として、神経皮膚症候群（菅野、林、岡本）、皮質発達異常による奇形（加藤、大槻、川合、柿田、奥村）、代謝疾患（酒井、小国、奥村）、変性疾患（池田）、腫瘍（川合）、脳血管障害、低酸素性虚血性疾患、感染症、免疫介在性疾患（高橋）、外傷、その他の原因疾患、遺伝子異常（廣瀬、加藤）、染色体異常（奥村、岡本、酒井）を取り上げ、若干の細項目を含めた。

疾患登録レジストリ/データベースの目的は、臨床研究立案に必要な基礎データを得ることである。臨床研究における経験の豊富な名古屋医療センター臨床研究センターと協議し、患者登録レジストリ/データベースの既知の問題点を考慮しながら、労力と品質の最適化を検討し、疾患登録、横断研究、前向き観察研究の3つに分離して行い、電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを用いることとした（斎藤）。

なお、円滑に登録をすすめるために、症例登

録の進捗状況を監視し、著しく登録数が少ないと判断された地域では、各ブロックに配するコーディネータ（北海道：白石、東北：中里、関東甲信越：山本・白水、中部：高橋、近畿：永井、中四国：小林、九州沖縄：本田）により登録推進の啓発を重点的に行い、また、各学会担当者（てんかん学会：須貝、小児神経学会：小国、神経学会：池田、脳神経外科学会：川合）、既存のてんかん診療ネットワークや患者団体等との連携（井上）を活用して登録を推進することとした。

疾患登録は全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を、横断研究は患者の病態の現状把握および罹病期間と病態の関係の検討を、縦断研究は2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を目的とした。研究期間は、疾患登録は2017年3月まで、横断研究は2015年11月まで、縦断研究では2015年11月までに登録された新規症例／診断移行症例を登録後2年間追跡する。

疾患登録は継続中である。死亡の解析は2016年11月までの登録例を用いて実施する。横断研究の登録は2015年11月末に終了し、解析に付した。縦断研究は2016年度末に1年後のデータを用いて状況把握のための中間集計を行い、最終解析は2年後の観察を終了しデータ固定を行った後に実施する（嘉田）。なお二次調査を行うことも検討した。

## 2) 倫理面への配慮

世界医師会ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、各実施医療機関に設置する倫理審査委員会（もしくは審査を委託している倫理審査委員会）での承認後、各実施医療機関の長の許可を得て実施している。

当研究では、既存資料（カルテ等）から病歴・検査データ等を収集し、新たな検査を行うことはない。文書で研究内容を説明し、同意を撤回

できる権利を保証しつつ、患者あるいは代諾者（当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から文書で同意を取得し、医療機関に診療録とともに保管している。被験者の個人情報については連結可能匿名化し、漏洩することのないよう厳重に管理し、全ての入力データは送信する際に暗号化されている。

## C. 研究結果

### 1) 疾患登録

すべての希少難治てんかん症候群（対応する原因疾患を含む）につき、疾患登録を進めている。2016年3月現在、1626例が登録されている。

2016年11月30日時点での途中解析では（資料2、嘉田）、症例数1566例の性別は男52.1%であり、発症年齢の中央値は2歳（0-74歳）、もっとも多いのは1歳未満であった（36.4%）。登録住所は、静岡県、東京都、神奈川県、埼玉県、愛知県の順であった。24の症候群それぞれに登録があり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが685人と最も多く（43.7%）、次にWest症候群（點頭てんかん）が214人（13.7%）、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんが153人（9.8%）、Dravet症候群74人（5.4%）であった。海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんやその他の焦点てんかん、Lennox-Gastaut症候群では比較的年長者が多かった。てんかんの原因疾患は、皮質発達異常による奇形が200人（12.8%）、腫瘍に帰するてんかんが122人（7.8%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が838人（53.5%）と多かった。外傷に帰するてんかんでは年長者が多かった。その他の焦点てんかん、その他の全般てんかん、Lennox-Gastaut症候群やWest症候群では原因疾患が多岐にわたっていた。登録例のうち11人の死亡があった。

### 2) 横断研究

平成26年11月から平成27年11月末までの13

ヶ月間に登録された症例での横断的疫学研究を解析した(資料3)。

症例数は1316例であった。登録時年齢は中央値18歳(範囲0~80歳)、罹病期間は中央値11年(範囲0~62年)であった。発症年齢、性別、住所や症候群診断、原因疾患は、上記の疾患登録とほぼ同じである。

登録時の主発作型は複雑部分発作が445人(33.8%)、スパズムが193人(14.7%)、強直が138人(10.5%)、強直間代発作が119人(9%)、部分運動/感覚発作が116人(8.8%)であった。発作の頻度は日単位(発作が日に1回以上)が359人(27.3%)と最も多く、月単位以上が63%であった。発作消失は249人(18.9%)であった。併存する発作型では複雑部分発作と二次性全般発作が多かった。発作の誘因では熱関連がもっとも多かった。

脳波検査では87%で異常があり、焦点性棘波がもっとも多く、遅棘徐波、ヒプスアリスミアも100人以上でみられた。神経画像検査では65.6%で異常所見がみられた。

薬物治療は1282人(97.4%)が行っており、ACTHは150人、ステロイドパルス19人、食事療法も49人で行われていた。外科治療は353人(26.8%)で行われ、もっとも多いのは病変切除あるいは脳葉切除/離断(208人)であり、ついで脳梁離断(50人)、定位脳手術(46人)で、多葉切除/離断も37人で行われていた。77人で2回以上の手術が行われていた。

併存症では、知的障害が多くみられ、最重度がもっとも多かった(21%)。自閉症スペクトラム障害は232人(17.6%)でみられ、ついで記憶障害が多かった(70人)。身体所見/神経学的所見は37%でみられ、ねたきりの患者が147人、四肢麻痺が127人、失調91人、未頸定が65人と重度の障害が少なくなかった。精神症状は12.9%でみられ、人格・行動・情緒の障害、睡眠障害が多かった。

生活状況では、生活介護が必要な人が109人、特別支援学校・級には300人が在籍し、76人が障害就労していた。72.8%が何らかの医療・福祉制度を利用していた。

### 3) 縦断研究

平成26年11月から平成27年11月末までの13ヶ月間に登録された症例のうち、新規に発症した希少難治てんかんまたは新たな診断名に移行した対象者について縦断的観察研究に登録した。解析対象者数は46人であり、West症候群が31人(67.4%)、その他の焦点てんかんが8人(17.4%)と多かった。原因疾患は、皮質形成異常による奇形が9人(19.6%)、分類にあてはまらないものや不明が20人(43.5%)であった。1年後の状態が観察されたのは42人であり、各項目の1年間の変化を確認した。主発作の頻度の変化は、登録時に日単位であった35人のうち、17人(48.6%)が消失し、6人(17.1%)において頻度が増加した。発作経過の全体評価では、改善が27人(28.6%)、不変が11人(26.2%)、悪化が3人(7.1%)であった。全般改善度は、改善が23人(54.8%)、不変が16人(38.1%)、悪化が2人(4.8%)であった(資料4)。

### 4) レジストリの問題点と展望

レジストリのアクセスはインターネットを使用していることにより利便性がよく、入力と比較的スムーズに行われ、重複などのトラブルはほとんどなく、研究班が構築した登録システムは優れていることが実証された(今井、斎藤)。

レジストリをすすめるにあたっては、同意取得にタイミングと時間を要すること、症候群によっては患者側の動機付けを得られにくい、基幹施設では受診回数が限られているため機会を逃すことがある、などの点が指摘され、登録法を工夫する必要がある(本田、高橋、浜野)。一方、専門医療機関以外で、あるいは専門医療機関が乏しい地域でレジストリがほとんど行われていないことに鑑み、医

療連携システムの構築が急がれること、遠隔テレビ会議システム等を用いた連携の取り組みを強化して、登録システムの拡大の方策を考える必要があることも指摘された（大槻、中里）。

縦断研究の登録は少なかった。そもそも希少であるゆえもあるが、基幹施設ではほぼ全例が紹介患者あるいは術後の患者などで、新規に診断される患者がいないことが問題であり、これは当初より予想された問題であった（白水）。

参加施設がレジストリデータの利用を行い、解析できることで、レジストリの有用性は高まり、また、二次調査を行う基盤となる。さらに貴重なデータベースを活用して、臨床研究/治療や基礎・臨床の橋渡し研究に有効に活用することが可能である（池田）。また、次世代シーケンサーによる遺伝子解析キーステーションの構築（廣瀬）、病理組織診断との連携（柿田）も行われつつある。

#### 4) 指定難病

平成27年1月に改正施行された難病政策に協力し、当研究班が23疾患(資料5)を担当して、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票を作成した。当研究班が対象とした指定難病及び類縁疾患のこれらに関する進捗状況は資料6の通りである。

最終の診断基準を資料7に示した。疾患概要・診断基準は、班員でとりまとめた指標を日本てんかん学会ガイドライン委員会の協力を得て検証し、また日本小児神経学会、日本神経学会、日本てんかん外科学会の承認を得て、「稀少てんかんの診療指標」という259頁の本にまとめて出版した（資料8）。なお、この診療指標には、指定難病以外の疾患およびてんかんを部分症状とする関連疾患（指定難病を含む）も含めている。

重症度分類については、精神保健福祉手帳診断書における「G40てんかん」の障害等級判定

区分および障害者総合支援法の障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を組み合わせることにした（資料9）。

さらに難病情報センターに掲載する医療従事者向けおよび一般利用者向けの難病解説文書を作成し提出した。また、てんかんを主症状とする当研究班が扱った22の指定難病およびてんかんのあるその他の指定難病を一般向けに平易に解説し、利用手続きや情報リソースも掲載した56頁の啓発本「てんかんの指定難病ガイド」（資料10）を制作し、全国の関連機関および患者団体等に配布した。

一方、診断基準の作成により正確性が増した反面、非典型例や不全型は指定難病の診断基準を満たさず、難病制度に該当しないことになり、軽症例も含めて、医療費の助成や研究の進展などの恩恵を受けられない症例が存在することも指摘された（加藤）。

#### D. 考察

我が国における希少難治性てんかんの診療内容を全国規模で、全国的な協力体制の下で、統一されたデータベースで集計したデータは存在しない。希少難治性てんかんの全体像を明らかにし、正確な発症数と病態を把握し、また、そのデータを用いて治療や疾患経過についての研究を大規模かつ円滑に行えるようになることが望まれる。

本研究では、研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介してレジストリ/データベースを構築した。症例登録、横断的疫学研究、縦断的観察研究が一度の入力で行えることの利点は大きく、アクセスのよい比較的簡便な負担の少ない入力で登録症例が蓄積した。トラブルはほとんどなく、実用性の高い登録システムである。

登録症例の数を増やし、バイアスを少なくするためには、リクルートを工夫する必要がある。

同意取得の方法、各地域ブロックに配したコーディネータの役割、学会や患者会との連携、地域連携システム・ネットワークの推進・利用などについては経験を重ね、今後の課題として検討したい。

入力をすすめていると、列挙した症候群/原因疾患に当てはまらない症例が多いことに気づく。実際、疾患登録・横断研究において、症候群に分類できないてんかん(その他のてんかん)が非常に多く(約50%)、同様に原因分類にあてはまらないものや不明のものも多い(半数以上)。新たな症候群あるいは原因群として包括できるものが多数含まれていると予想された。研究期間内にこれらの症例についての二次調査はできず、今後の課題である。

横断研究では、登録症例の発症年齢は中央値2歳と非常に早期であった。側頭葉てんかんやその他の焦点てんかんを除くともっと早いと思われる。また発作頻度が非常に多い。発作型ではスパズムや強直発作が多く、脳波異常、画像異常ともに頻度が高い。治療では薬物以外にホルモン治療や食事治療が行われており、また外科治療も多い(26.8%)。併存症では知的障害、特に重度の知的障害の多さが目立ち、自閉症スペクトラム障害や身体障害も多かった。障害の重篤さは生活状況にも影響していた。総じて重度のてんかん、重度の併存障害のある症例が多いことがわかった。

てんかん症候群では、側頭葉てんかんや焦点てんかんを除くと、West症候群、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群の3症候群が多い。逆にこの3症候群以外は専門施設でも症例数が少なすぎて臨床分析も困難であり、全国規模の本レジストリの継続により今後さらに症例が蓄積して臨床分析が進むことが期待される(小国)。

指定難病については、新たに4つの候補を提案した。異形成性腫瘍、視床下部過誤腫、自己

免疫介在性脳炎・脳症、進行性ミオクローヌステんかんである(川合、白水、池田)。このうち進行性ミオクローヌステんかんについては、ラフォラ病、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんを包含するものとして、平成29年度より指定難病として認められることになった。なお、難病の非典型例や不全型の症例について本レジストリ登録を継続することにより集積し、病像の幅の広がりを検証することは重要な課題である(加藤)。

今後、レジストリを継続することで得られるエビデンスを踏まえ、診療・治療ガイドラインの改訂・普及(学会と連携)、ケアに関する指針を作成し、医療支援・福祉政策への提言を行うこと、さらにデータベースを活用した治験などの臨床研究の推進、遺伝子キーステーション(廣瀬)や病理診断レジストリ(柿田)とリンクした診断精度の向上、基礎・臨床の橋渡しに協力することは可能であろう。

## E . 結論

希少難治性てんかんのレジストリ/データベースを構築し、EDCシステムのWEB方式で、平成26年11月1日より登録を開始した。疾患登録は継続しており、13ヶ月の横断研究のデータ(1316例)を解析した。縦断研究には46例を追跡している。

今後さらに登録疾患をすすめ、縦断研究の成果を得て、本研究の目標を達成し、さらに次の研究へとつなげたい。

## 当研究班が作成に関与した書籍

・日本てんかん学会編(希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班および日本てんかん学会ガイドライン作成委員会により共同作成)。稀少てんかんの診療指標。診断と治療社、東京、2017

・稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班。てんかんの指定難病ガイド。日興美術、静岡、2017

F . 健康危険情報  
報告なし

G . 研究発表

各分担研究者の研究業績は各分担報告内に記されている。以下には研究代表者分のみを掲載する。

論文発表

1. Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Research* 2016; 127: 101-106.
2. 大谷英之、山崎悦子、芳村勝城、重松秀夫、日吉俊雄、寺田 清人、井上有史。妊娠中のラモトリギンの血中濃度の変化および発作の悪化について。てんかん研究 2016;34:3-9
3. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Usui N, Inoue Y, Toichi M. Gamma Oscillations in the Temporal Pole in Response to Eyes. *PLoS One*. 2016 Aug 29;11(8):e0162039. doi: 10.1371/journal.pone.0162039.
4. Mori T, Takahashi Y, Araya N, Oboshi T, Watanabe H, Tsukamoto K, Yamaguchi T, Yoshitomi S, Nasu H, Ikeda H, Otani H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Nov;20(6):865-873.
5. Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, Zhou L, Zhang L, Du X, Tennigkeit F; EP0008 Study Group.. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res*. 2016;127:267-275.
6. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Usui N, Inoue Y, Toichi M. Rapid gamma oscillations in the inferior occipital gyrus in response to eyes. *Sci Rep*. 2016 Nov 2;6:36321. doi: 10.1038/srep36321.
7. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Effect of CYP inducers/inhibitors on topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2017 Feb;39(1):55-61
8. Matsudaira T, Takahashi Y, Matsuda K, Ikeda H, Usui K, Obi T, Inoue Y, Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females following human papillomavirus vaccination, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2016; 4(6): 220-227.
9. Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, Suzuki Y, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y, Otsuka Y. Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy. *Epilepsy Res* 2017; 130: 7-12.
10. 井上有史、越阪部徹、平野京子、清水さおり。日本人及び中国人成人てんかん患者に対する新規抗てんかん薬lacosamide併用療法の忍容性：二重盲検比較試験及び非盲検継続試験結果の二次解析。臨床精神薬理 2017;20:439-453



## 総説他

1. 中岡健太郎、井上有史。てんかんと運転免許。医学のあゆみ 2016;256(13): 1313-4.
2. 井上有史。てんかんセンター(ネットワーク)の役割。Clinician 63(649); 672-8: 2016.
3. 井上有史。新規抗てんかん薬Iacosamideへの期待。臨床精神薬理 2016;19:1197-1208

## 書籍

1. 笹征史、井上有史。日本の抗てんかん薬の歴史。日本てんかん学会50周年記念誌編集委員会(編)、日本てんかん学会の歴史。診断と治療社、東京、2016 : p.50-52.
2. 大槻泰介、井上有史。てんかんの包括医療の展開。日本てんかん学会50周年記念誌編集委員会(編)、日本てんかん学会の歴史。診断と治療社、東京、2016 : p.38-40 .
3. 井上有史。てんかんケア(リハビリテーション、包括医療)。日本てんかん学会編、てんかん白書～てんかん医療・研究のアクションプラン、南江堂、東京、2016 : p64-6
4. 井上有史。まえがきおよび指定難病の手続き。厚労省研究班「稀少難治てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班編。てんかんの指定難病ガイド。日興美術、静岡、2017
5. 廣澤大輔、井上有史。てんかん。病気とくすり 2017。南山堂、2017: 94-100
6. てんかんと雇用に関する研究会・青柳智夫編。てんかんのある方々の雇用100事例集。日本てんかん協会神奈川県支部、2017
7. 井上有史。序文および徐波睡眠期持続性棘徐波。日本てんかん学会編(井上有史、小国弘量、須貝研司、永井利三郎編)。稀少てんかんの診療指標、診断と治療社、東京、

## 発表・講演等

1. Inoue Y. Seizure semiology - how good is it? ASEPA Pre-congress Workshop: Diagnosis: Localization of Seizures, 13th May, 2016, 11th AOEC, Hong Kong
2. Inoue Y. Dementia and cognitive impairment, Post Main Session: Epilepsy and Comorbidities, 14th May, 2016, 11th AOEC, Hong Kong
3. 井上有史。てんかんの社会的啓発をめざして～本邦における取り組み。第57回日本神経学会 教育プログラム(生涯教育)、てんかんの社会的啓発をめざして、2016.5.19、神戸
4. Inoue Y. Semiology. AOCN Workshop Epilepsy - Presurgical evaluation, 18th Aug, 2016, 15th AOCN, Kuala Lumpur
5. 井上有史。焦点てんかんとJME。シンポジウム若年ミオクロニーてんかん。第50回日本てんかん学会学術大会、静岡、2016.10.8
6. 井上有史、今井克美。稀少難治性てんかんのレジストリによる横断的研究。第50回日本てんかん学会学術大会、静岡、2016.10.8
7. 井上有史。てんかンをめぐる最近の話題。第11回沖縄てんかん研究会、2016.11.4、那覇
8. 井上有史。てんかん医療体制とその組織化～JEPICA(全国てんかんセンター協議会)のめざすもの。てんかん対策推進PT・厚生労働部会合同会議、衆議院第2議員会館、東京、2016.11.7
9. 井上有史。てんかんの包括医療をめぐる最近の話題。第12回てんかん包括医療東北研究会、仙台、2016.11.12
10. 井上有史。てんかん治療のピットフォール。第4回石川県てんかん医療研究会教

- 育セミナー、金沢、2016.11.20
11. 井上有史。てんかんの治療と連携。てんかんカンファランス in Nagano、メトロポリタン長野、長野市、2016.12.2
  12. 井上有史。てんかん治療をめぐる最近の話題。三島てんかん治療講演会、三島プラザホテル、三島市、2016.12.12
  13. 井上有史。てんかん治療をめぐる最近の話題。田園都市てんかん診療ネットワーク、メロンディアあざみ野、横浜、2016.12.15
  14. Inoue Y. Optimize the dose of Perampnampanel: a lesson from an Asian clinical trial study. Eisai Epilepsy Expert Summit, The Lin, Taichung, Taiwan, 2016.12.17-18
  15. Inoue Y. Perampanel in refractory focal epilepsy: what we can expect? Eisai Epilepsy Expert Summit, The Lin, Taichung, Taiwan, 2016.12.17-18
  16. 井上有史。てんかんのある人の雇用およびてんかんの教育について。てんかん対策推進PT、参議院会館、2017.2.17
  17. 井上有史。てんかん医療体制とその組織化～JEPICAの目指すもの。てんかん対策推進PT・厚生労働部会合同会議、衆議院第2議員会館、2016.11.7
  18. Inoue Y. Comprehensive epilepsy care. Taiwan Epilepsy Society Congress, Taipei, 2017.3.19
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし